

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

10/531895

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
6. Mai 2004 (06.05.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/037865 A1(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C08B 31/18, 30/18, A61K 33/26, 47/48, 31/295(74) Anwalt: GILLE HRABAL STRUCK NEIDLEIN
PROP ROOS, Brucknerstr. 20, 40593 Düsseldorf (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/011596

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
20. Oktober 2003 (20.10.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 49 552.1 23. Oktober 2002 (23.10.2002) DE

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): VIFOR (INTERNATIONAL) AG [CH/CH]; Rechenstrasse 37, CH-9001 St. Gallen (CH).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

CH

(54) Title: WATER-SOLUBLE IRON-CARBOHYDRATE COMPLEXES, PRODUCTION THEREOF, AND MEDICAMENTS CONTAINING SAID COMPLEXES

(54) Bezeichnung: WASSERLÖSLICHE EISEN-KOHLENHYDRAT-KOMPLEXE, DEREN HERSTELLUNG UND DIESE ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL

(57) Abstract: Disclosed is a water-soluble iron-carbohydrate complex obtained from an aqueous iron(III)-salt solution and an aqueous solution of the product obtained by oxidizing one or several maltodextrins with an aqueous hypochlorite solution at an alkaline pH value. The dextrose equivalent of the maltodextrin ranges from 5 to 20 if a single maltodextrin is used while the dextrose equivalent of the mixture of several maltodextrins ranges from 5 to 20 and the dextrose equivalent of each individual maltodextrin contained in the mixture ranges from 2 to 40 if a mixture of several maltodextrins is used. Also disclosed are a method for the production of said complex and medicaments for the treatment and prophylaxis of iron deficiencies.

(57) Zusammenfassung: Wasserlöslicher Eisen-Kohlenhydrat-Komplex, erhältlich aus einer wässrigen Eisen(III)-Salzlösung und einer wässrigen Lösung des Produktes der Oxidation von einem oder mehreren Maltodextrinen mit einer wässrigen Hypochloritlösung bei alkalischer pH-Wert, wobei beim Einsatz von einem Maltodextrin dessen Dextrose-Äquivalent bei 5 bis 20 und beim Einsatz eines Gemisches aus mehreren Maltodextrinen das Dextrose-Äquivalent des Gemisches bei 5 bis 20 und das Dextrose-Äquivalent jedes am Gemisch beteiligten einzelnen Maltodextrins bei 2 bis 40 liegt, Verfahren zu dessen Herstellung und Arzneimittel zur Behandlung und Prophylaxe von Eisenmangelzuständen.

WO 2004/037865 A1

1 Wasserlösliche Eisen-Kohlenhydrat-Komplexe, deren Herstellung und
5 diese enthaltende Arzneimittel

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind wasserlösliche Eisen-Kohlenhydrat-Komplexe, die zur Therapie von Eisenmangelanämien geeignet sind, sowie deren Herstellung, diese enthaltende Arzneimittel
10 und deren Verwendung bei der Prophylaxe oder Therapie von Eisenmangelanämien. Die Arzneimittel sind insbesondere zur parenteralen Anwendung geeignet.

Durch Eisenmangel bedingte Anämien können durch Verabreichung von
15 eisenhaltigen Arzneimitteln therapiert oder prophylaktisch behandelt werden. Hierzu ist der Einsatz von Eisen-Kohlenhydrat-Komplexen bekannt. Ein in der Praxis häufig erfolgreich angewandtes Präparat basiert auf einem wasserlöslichen Eisen(III)-Hydroxid-Saccharose-Komplex (Danielson, Salmonson, Derendorf, Geisser, Drug Res., Vol. 46 : 615 – 621, 1996). Im
20 Stand der Technik werden zur parenteralen Verabreichung auch Eisen-Dextran-Komplexe sowie Komplexe auf der Basis schwer zugänglicher Pullulane (WO 02/46241), die unter Druck bei hohen Temperaturen und unter Einbeziehung von Hydrierschritten hergestellt werden müssen, beschrieben. Weitere Eisen-Kohlenhydrat-Komplexe sind zur oralen
25 Verabreichung geläufig.

Die vorliegende Erfindung hat sich die Aufgabe gestellt, ein bevorzugt parenteral verabreichbares Eisenpräparat zur Verfügung zu stellen, das sich vergleichsweise einfach sterilisieren lässt; die bisherigen auf
30 Saccharose bzw. Dextran basierenden parenteral verabreichbaren Präparate waren nämlich nur bei Temperaturen bis zu 100°C stabil, wodurch die Sterilisation erschwert wurde. Darüber hinaus soll das erfindungsgemäß bereitzustellende Präparat eine verringerte Toxizität aufweisen und die gefährlichen durch Dextran Induzierbaren
35 anaphylaktischen Schocks vermeiden. Auch soll das bereitzustellende

Präparat eine hohe Komplexstabilität aufweisen, so dass eine hohe Applikationsdosis bzw. eine hohe Applikationsgeschwindigkeit ermöglicht werden. Auch soll das Eisenpräparat aus einfach erhältlichen Ausgangsprodukten ohne besonderen Aufwand herstellbar sein.

5

Es hat sich gezeigt, dass diese Aufgabe gelöst wird, durch Eisen(III)-Kohlenhydrat-Komplexe auf der Basis der Oxidationsprodukte von Maltodextrinen. Einen Gegenstand der Erfindung bilden daher wässrige Eisen-Kohlenhydrat-Komplexe, die erhältlich sind aus einer 10 wässrigen Eisen(III)-Salzlösung und einer wässrigen Lösung des Produktes der Oxidation von einem oder mehreren Maltodextrinen mit einer wässrigen Hypochloritlösung bei einem alkalischen pH-Wert von z.B. 8 bis 12, wobei beim Einsatz von einem Maltodextrin dessen Dextrose-Äquivalent bei 5 bis 20 und beim Einsatz eines Gemisches aus mehreren 15 Maltodextrinen das Dextrose-Äquivalent des Gemisches bei 5 bis 20 und das Dextrose-Äquivalent der am Gemisch beteiligten einzelnen Maltodextrine bei 2 bis 40 liegt.

Einen weiteren Gegenstand der Erfindung bildet ein Verfahren zur 20 Herstellung der erfindungsgemäßen Eisen-Kohlenhydrat-Komplexe, bei dem man ein oder mehrere Maltodextrine in wässriger Lösung bei einem alkalischen pH-Wert von z.B. 8 bis 12 mit einer wässrigen Hypochloritlösung oxidiert und die erhaltene Lösung mit der wässrigen Lösung eines Eisen(III)-Salzes umsetzt, wobei beim Einsatz von einem 25 Maltodextrin dessen Dextrose-Äquivalent bei 5 bis 20 und beim Einsatz eines Gemisches aus mehreren Maltodextrinen das Dextrose-Äquivalent des Gemisches bei 5 bis 20 und das Dextrose-Äquivalent der am Gemisch beteiligten einzelnen Maltodextrine bei 2 bis 40 liegt.

30 Die verwendbaren Maltodextrine sind leicht zugängliche Ausgangsprodukte, die im Handel erhältlich sind.

Zur Herstellung der Liganden der erfindungsgemäßen Komplexe werden die Maltodextrine in wässriger Lösung mit Hypochloritlösung oxidiert.

35

Geeignet sind beispielsweise Lösungen von Alkalihypochloriten, wie Natriumhypochloritlösung. Es können handelsübliche Lösungen eingesetzt werden. Die Konzentrationen der Hypochlorit-Lösungen liegen beispielsweise bei mindestens 13 Gew.-%, bevorzugt in der 5 Größenordnung von 13 bis 16 Gew.-% jeweils berechnet als aktives Chlor. Die Lösungen werden bevorzugt in einer derartigen Menge eingesetzt, dass etwa 80 bis 100 %, bevorzugt etwa 90 % einer Aldehydgruppe pro Maltodextrinmolekül oxidiert werden. Auf diese Weise wird das durch die Glucoseanteile der Maltodextrinmoleküle bedingte 10 Reduktionsvermögen auf etwa 20 % oder darunter, bevorzugt 10 % oder darunter verringert.

Die Oxidation erfolgt in alkalischer Lösung; beispielsweise bei pH-Werten von 8 bis 12, z.B. 9 bis 11. Zur Oxidation kann beispielsweise bei 15 Temperaturen in der Größenordnung von 15 bis 40°C, bevorzugt 25 bis 35°C gearbeitet werden. Die Reaktionszeiten liegen beispielsweise in der Größenordnung von 10 Minuten bis 4 Stunden, z.B. 1 bis 1,5 Stunden.

Durch die beschriebene Verfahrensweise wird der Grad der 20 Depolymerisation der eingesetzten Maltodextrine auf einem Minimum gehalten. Ohne eine bindende Theorie abzugeben, wird angenommen, dass die Oxidation vorwiegend an der endständigen Aldehydgruppe (bzw. Acetal- oder Halbacetalgruppe) der Maltodextrinmoleküle erfolgt.

25 Es ist auch möglich, die Oxidationsreaktion der Maltodextrine zu katalysieren. Geeignet hierzu ist der Zusatz von Bromidionen, z.B. in der Form von Alkalibromiden, beispielsweise Natriumbromid. Die zugesetzte Menge an Bromid ist nicht kritisch. Sie wird möglichst gering gehalten, um ein möglichst leicht zu reinigendes Endprodukt (Fe-Komplex) zu 30 erhalten. Es genügen katalytische Mengen. Wie erwähnt, ist der Zusatz von Bromid zwar möglich, aber nicht erforderlich.

Darüber hinaus ist es beispielsweise auch möglich, das bekannte ternäre 35 Oxidationssystem Hypochlorit/Alkalibromid/2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPO) zur Oxidation der Maltodextrine zu verwenden. Die

Verfahrensweise Maltodextrine unter Katalyse von Alkalibromiden bzw. mit dem ternären TEMPO-System zu oxidieren, wird beispielsweise von Thaburet et al. in Carbohydrate Research 330 (2001) 21 – 29 beschrieben; die dort beschriebene Verfahrensweise ist erfindungsgemäß 5 anwendbar.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Komplexe werden die erhaltenen oxidierten Maltodextrine in wässriger Lösung mit einem Eisen(III)-Salz umgesetzt. Hierzu können die oxidierten Maltodextrine isoliert und erneut gelöst werden; die erhaltenen wässrigen Lösungen der oxidierten 10 Maltodextrine können jedoch auch direkt zur Weiterverarbeitung mit wässrigen Eisen(III)-Lösungen verwendet werden.

Als Eisen(III)-Salze können wasserlösliche Salze anorganischer oder 15 organischer Säuren oder Mischungen davon verwendet werden, wie Halogenide, z.B. Chlorid und Bromid, oder Sulfate. Bevorzugt werden physiologisch unbedenkliche Salze verwendet. Besonders bevorzugt wird eine wässrige Lösung von Eisen(III)-Chlorid verwendet.

Es hat sich gezeigt, dass sich die Anwesenheit von Chloridionen günstig 20 auf die Komplexbildung auswirkt. Letztere können beispielsweise in der Form von wasserlöslichen Chloriden, wie Alkalimetallchloriden, z.B. Natriumchlorid, Kaliumchlorid oder Ammoniumchlorid, zugesetzt werden. Bevorzugt wird, wie erwähnt, das Eisen(III) in der Form des Chlorids 25 eingesetzt.

25 Zur Umsetzung kann beispielsweise die wässrige Lösung des oxidierten Maltodextrins mit einer wässrigen Lösung des Eisen(III)-Salzes vermischt werden. Dabei wird bevorzugt so gearbeitet, dass der pH-Wert des Gemisches aus oxidiertem Maltodextrin und Eisen(III)-Salz beim und 30 unmittelbar nach dem Vermischen zunächst stark sauer ist, bzw. so niedrig ist, dass keine Hydrolyse des Eisen(III)-Salzes auftritt, z.B. 2 oder darunter beträgt, um eine unerwünschte Ausfällung von Eisenhydroxiden zu vermeiden. Beim Einsatz von Eisen(III)-Chlorid ist im allgemeinen kein Säurezusatz erforderlich, da wässrige Lösungen von Eisen(III)-Chlorid 35 selbst ausreichend sauer sein können. Nach dem erfolgten Vermischen

kann der pH-Wert beispielsweise auf Werte in der Größenordnung von gleich oder größer als 5, beispielsweise bis zu 11, 12, 13 oder 14 angehoben werden. Das Anheben des pH-Wertes erfolgt bevorzugt langsam bzw. allmählich, was beispielsweise dadurch erfolgen kann, 5 dass zunächst eine schwache Base zugesetzt wird, beispielsweise bis zu einem pH von etwa 3; anschließend kann dann mit einer stärkeren Base weiter neutralisiert werden. Als schwache Base kommen beispielsweise Alkali- oder Erdalkalcarbonate, -bicarbonate, wie Natrium- und Kaliumcarbonat oder -bicarbonat oder Ammoniak infrage. Starke Basen 10 sind beispielsweise Alkali- oder Erdalkalihydroxide, wie Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Magnesiumhydroxid.

Die Umsetzung kann durch Erwärmen begünstigt werden. Beispielsweise können Temperaturen in der Größenordnung von 15°C bis zur 15 Siedetemperatur angewendet werden. Es ist bevorzugt, die Temperatur allmählich zu steigern. So kann beispielsweise zunächst auf etwa 15 bis 70°C erwärmt und allmählich bis zum Sieden gesteigert werden.

Die Reaktionszeiten liegen beispielsweise in der Größenordnung von 15 20 Minuten bis zu mehreren Stunden, z.B. 20 Minuten bis 4 Stunden, beispielsweise bei 25 bis 70 Minuten, z.B. 30 bis 60 Minuten.

Die Umsetzung kann im schwach sauren Bereich, beispielsweise bei pH-Werten in der Größenordnung von 5 bis 6, erfolgen. Es hat sich aber 25 gezeigt, dass es zweckmäßig, wenn auch nicht erforderlich ist, den pH-Wert im Verlauf der Komplexbildung auf höhere Werte, bis zu 11, 12, 13 oder 14 anzuheben. Zur Fertigstellung der Reaktion kann der pH-Wert dann durch Säurezusatz weiter gesenkt werden, beispielsweise auf die genannte Größenordnung von 5 bis 6. Als Säuren können anorganische 30 oder organische Säuren oder Gemische davon, insbesondere Halogenwasserstoffsäuren, wie Chlorwasserstoff bzw. wässrige Salzsäure eingesetzt werden.

Wie erwähnt, wird die Komplexbildung im allgemeinen durch Erwärmen 35 begünstigt. Beispielsweise kann bei der bevorzugten Ausführungsform, bei

der der pH-Wert im Verlauf der Umsetzung auf Bereiche von über 5 hinaus bis zu 11 oder 14 gesteigert wird, zunächst bei niedrigen Temperaturen in der Größenordnung von 15 bis 70°C, z.B. 40 bis 60°C, z.B. etwa 50°C gearbeitet werden, worauf nach erneuter Verringerung des pH-Wertes 5 beispielsweise auf Werte in der Größenordnung von mindestens 5, allmählich auf Temperaturen über 50°C bis zur Siedetemperatur erwärmt wird.

Die Reaktionszeiten liegen in der Größenordnung von 15 Minuten bis zu 10 mehreren Stunden und können je nach Reaktionstemperatur variieren. Bei der Durchführung des Verfahrens unter zwischenzeitlicher Anwendung von pH-Werten, die über 5 liegen, kann beispielsweise 15 bis 70 Minuten, z.B. 30 bis 60 Minuten bei dem erhöhten pH-Wert, beispielsweise bei Temperaturen bis zu 70°C gearbeitet werden, worauf die Reaktion nach 15 Absenken des pH-Wertes auf den Größenordnungsbereich von mindestens 5, weitere 15 bis 70 Minuten, z.B. 30 bis 60 Minuten bei Temperaturen bis zu beispielsweise 70°C und gegebenenfalls weitere 15 bis 70 Minuten, z.B. 30 bis 60 Minuten bei höheren Temperaturen bis zum Siedepunkt durchgeführt werden kann.

20 Nach erfolgter Umsetzung kann die erhaltene Lösung beispielsweise auf Raumtemperatur abgekühlt und gegebenenfalls verdünnt und gegebenenfalls filtriert werden. Nach dem Abkühlen kann der pH-Wert durch Zugabe von Säure oder Base auf den Neutralpunkt oder leicht darunter, beispielsweise auf Werte von 5 bis 7 eingestellt werden. Als 25 Säuren oder Basen können beispielsweise die vorstehend zur Umsetzung genannten verwendet werden. Die erhaltenen Lösungen werden gereinigt und können direkt zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden. Es ist aber auch möglich, die Eisen(III)-Komplexe aus der Lösung zu 30 isolieren, beispielsweise durch Ausfällen mit einem Alkohol, wie einem Alkanol, beispielsweise Ethanol. Die Isolierung kann auch durch Sprühtrocknung erfolgen. Die Reinigung kann in üblicher Weise erfolgen, insbesondere zur Entfernung von Salzen. Dies kann z.B. durch Umkehrosmose erfolgen, wobei eine derartige Umkehrosmose z.B. vor der

Sprühtrocknung oder vor dem direkten Einsatz in Arzneimitteln durchgeführt werden kann.

Die erhaltenen Eisen(III)-Kohlenhydrat-Komplexe weisen beispielsweise 5 einen Eisengehalt von 10 bis 40 % Gew./Gew., insbesondere 20 bis 35 % Gew./Gew. auf. Sie sind gut wasserlöslich. Man kann daraus neutrale wässrige Lösungen mit beispielsweise 1 % Gew./Vol. bis 20 % Gew./Vol. Eisengehalt herstellen. Diese Lösungen lassen sich thermisch sterilisieren. Das gewichtsmittlere Molekulargewicht Mw der so erhaltenen Komplexe 10 beträgt beispielsweise 80 kDa bis 400 kDa, bevorzugt 80 bis 350 kDa, besonders bevorzugt bis zu 300 kDa (bestimmt mittels Gelpermeationschromatographie, beispielsweise wie von Geisser et al. in Arzneim. Forsch/Drug Res. 42(II), 12, 1439 – 1452 (1992), Absatz 2.2.5. beschrieben).

15

Wie erwähnt, lassen sich aus den erfindungsgemäßen Komplexen wässrige Lösungen erstellen. Diese sind insbesondere zur parenteralen Applikation geeignet. Sie können jedoch auch oral oder topisch angewendet werden. Im Gegensatz zu bisher üblichen parenteral verabreichbaren Eisenpräparaten können sie bei hohen Temperaturen, z. B. bei 121°C und darüber sterilisiert werden, bei kurzen Kontaktzeiten von beispielsweise etwa 15 Minuten unter Erreichen von $F_0 \geq 15$. Bei höheren Temperaturen sind die Kontaktzeiten entsprechend kürzer. Bisher bekannte Präparate mussten bei Raumtemperatur steril filtriert und 20 teilweise mit Konservierungsmitteln, wie Benzylalkohol oder Phenol versetzt werden. Derartige Zusätze sind erfindungsgemäß nicht nötig. Es ist möglich, die Lösungen der Komplexe beispielsweise in Ampullen abzufüllen. Beispielsweise lassen sich Lösungen von 1 bis 20 Gew.-%, beispielsweise 5 Gew.-% in Behälter, wie Ampullen oder Stechampullen 25 (Vials) von beispielsweise 2 bis 100 ml, beispielsweise bis zu 50 ml abfüllen. Die Herstellung der parenteral verabreichbaren Lösungen kann in üblicher Weise, gegebenenfalls unter Mitverwendung von für parenterale Lösungen üblichen Zusätzen, erfolgen. Die Lösungen können 30 so formuliert werden, dass sie als solche durch Injektion oder als Infusion, z.B. in Kochsalzlösung, verabreicht werden können. Zur oralen oder 35

topischen Verabreichung können Präparate mit entsprechenden üblichen Exzipienten und Hilfsmitteln formuliert werden.

Einen weiteren Gegenstand der Erfindung bilden daher wässrige 5 Arzneimittel, die insbesondere zur parenteralen, intravenösen, aber auch intramuskulären Verabreichung, sowie zur oralen oder topischen Verabreichung, geeignet sind und insbesondere für die Behandlung von Eisenmangelanämien Verwendung finden können. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft daher auch die Verwendung der 10 erfindungsgemäßen Eisen(III)-Kohlenhydrat-Komplexe zur Behandlung und Prophylaxe von Eisenmangelanämien bzw. zur Herstellung von Arzneimitteln zur insbesondere parenteralen Behandlung von Eisenmangelanämien. Die Arzneimittel sind zum Einsatz in der Human- und der Veterinärmedizin geeignet.

15 Vorteile, die sich durch die erfindungsgemäßen Eisen-Kohlenhydrat-Komplexe ergeben, sind die bereits vorstehend erwähnten hohen Sterilisierungstemperaturen, die mit einer geringen Toxizität sowie einer verringerten Gefahr anaphylaktischer Schocks einhergehen. Die Toxizität 20 der erfindungsgemäßen Komplexe ist sehr gering. Die LD₅₀ liegt bei über 2000 mg Fe/Kg im Vergleich mit der LD₅₀ der bekannten Pullulankomplexe, die bei 1400 mg Fe/Kg liegt. Durch die große Stabilität der erfindungsgemäß hergestellten Komplexe wird es möglich, die Applikationsgeschwindigkeiten sowie auch die Dosierungen zu erhöhen. 25 Auf diese Weise wird es möglich, die erfindungsgemäßen Arzneimittel parenteral als Einmaldosis zu applizieren. Eine derartige Einmaldosis kann beispielsweise 500 bis 1000 mg Eisen betragen; sie kann beispielsweise im Verlauf von 1 Stunde appliziert werden. Ein weiterer Vorteil liegt in der leichten Verfügbarkeit der als Ausgangsprodukte verwendeten 30 Maltodextrine, bei denen es sich z. B. um handelsübliche Zusätze der Nahrungsmittelindustrie handelt.

In der vorliegenden Beschreibung und den nachstehenden Beispielen werden die Dextrose-Äquivalente gravimetrisch bestimmt. Hierzu werden 35 die Maltodextrine in wässriger Lösung mit Fehling'scher Lösung unter

Sieden umgesetzt. Die Umsetzung erfolgt quantitativ, d.h. bis keine Entfärbung der Fehling'schen Lösung mehr auftritt. Das ausgefällte Kupfer(I)-Oxid wird bei 105°C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und gravimetrisch bestimmt. Aus den erhaltenen Werten wird der 5 Glucosegehalt (Dextrose-Äquivalent) als % Gew./Gew. der Maltodextrin-Trockensubstanz berechnet. Es kann beispielsweise mit folgenden Lösungen gearbeitet werden: 25 ml Fehling'sche Lösung I, vermischt mit 25 ml Fehling'scher Lösung II; 10 ml wässrige Maltodextrinlösung (10 % Mol/Vol) (Fehling'sche Lösung I: 34,6 g Kupfer(II)-Sulfat gelöst in 500 ml 10 Wasser; Fehling'sche Lösung II: 173 g Kaliumnatriumtartrat und 50 g Natriumhydroxid, gelöst in 400 ml Wasser).

Beispiel 1

15

100 g Maltodextrin (9,6 Dextrose-Äquivalente, gravimetrisch bestimmt) werden bei 25°C unter Rühren in 300 ml Wasser gelöst und durch Zugabe von 30 g Natriumhypochloritlösung (13 bis 16 Gew.-% aktives Chlor) bei pH 10 oxidiert.

20

Zu 352 g Eisen(III)-Chloridlösung (12 % Gew./Gew. Fe) werden unter Rühren (Flügelrührer) bei Raumtemperatur zunächst die oxidierte Maltodextrinlösung und dann 554 g Natriumcarbonatlösung (17,3 % Gew./Gew.) zugegeben.

25

Danach wird durch Zugabe von Natronlauge ein pH von 11 eingestellt, die Lösung wird auf 50°C erwärmt und 30 Minuten bei 50°C gehalten. Danach wird durch Zugabe von Salzsäure auf einen pH von 5 bis 6 angesäuert, die Lösung weitere 30 Minuten bei 50°C gehalten und 30 danach auf 97 - 98°C erhitzt und 30 Minuten bei dieser Temperatur gehalten. Nach Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur wird der pH-Wert durch Zusatz von Natronlauge auf 6 - 7 eingestellt.

Die Lösung wird sodann über einen Sterilfilter filtriert und auf Sedimente geprüft. Danach wird der Komplex durch Ausfällen mit Ethanol im Verhältnis 1 : 0,85 isoliert und im Vakuum bei 50°C getrocknet.

5 Man erhält 125 g (entsprechend 87 % d. Th.) eines braunen, amorphen Pulvers mit einem Eisengehalt von 29,3 % Gew./Gew. (komplexometrisch ermittelt).

Molekulargewicht Mw 271 kDa

10

Beispiel 2

200 g Maltodextrin (9,6 Dextrose-Äquivalente, gravimetrisch bestimmt) werden bei 25°C unter Rühren in 300 ml Wasser gelöst und durch Zugabe 15 von 30 g Natriumhypochloritlösung (13 bis 16 Gew.-% aktives Chlor) bei pH 10 oxidiert.

Zu 352 g Eisen(III)-Chloridlösung (12 % Gew./Gew. Fe) werden unter Rühren (Flügelrührer) bei Raumtemperatur zunächst die oxidierte 20 Maltodextrinlösung und dann 554 g Natriumcarbonatlösung (17,3 % Gew./Gew.) zugegeben.

Danach wird durch Zugabe von Natronlauge ein pH von 11 eingestellt, die Lösung wird auf 50°C erwärmt und 30 Minuten bei 50°C gehalten, 25 Danach wird durch Zugabe von Salzsäure auf einen pH von 5 bis 6 angesäuert, die Lösung weitere 30 Minuten bei 50°C gehalten und danach auf 97 – 98°C erhitzt und 30 Minuten bei dieser Temperatur gehalten. Nach Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur wird der pH-Wert durch Zusatz von Natronlauge auf 6 - 7 eingestellt.

30

Die Lösung wird sodann über einen Sterilfilter filtriert und auf Sedimente geprüft. Danach wird der Komplex durch Ausfällen mit Ethanol im Verhältnis 1 : 0,85 isoliert und im Vakuum bei 50°C getrocknet.

Man erhält 123 g (entsprechend 65 % d. Th.) eines braunen, amorphen Pulvers mit einem Eisengehalt von 22,5 % Gew./Gew. (komplexometrisch ermittelt).

5 Molekulargewicht Mw 141 kDa

Beispiel 3

100 g Maltodextrin (9,6 Dextrose-Äquivalente, gravimetrisch bestimmt)
10 werden bei 25°C unter Rühren in 300 ml Wasser gelöst und durch Zugabe von 30 g Natriumhypochloritlösung (13 bis 16 Gew.-% aktives Chlor) und 0,7 g Natriumbromid bei pH 10 oxidiert.

15 Zu 352 g Eisen(III)-Chloridlösung (1,2 % Gew./Gew. Fe) werden unter Rühren (Flügelrührer) bei Raumtemperatur zunächst die oxidierte Maltodextrinlösung und dann 554 g Natriumcarbonatlösung (17,3 % Gew./Gew.) zugegeben.

20 Danach wird durch Zugabe von Natronlauge ein pH von 6,5 eingestellt. die Lösung wird auf 50°C erwärmt und 60 Minuten bei 50°C gehalten. Danach wird durch Zugabe von Salzsäure auf einen pH von 5 bis 6 angesäuert, die Lösung weitere 30 Minuten bei 50°C gehalten und danach auf 97 – 98°C erhitzt und 30 Minuten bei dieser Temperatur gehalten. Nach Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur wird der pH-25 Wert durch Zusatz von Natronlauge auf 6 – 7 eingestellt.

Die Lösung wird sodann über einen Sterilfilter filtriert und auf Sedimente geprüft. Danach wird der Komplex durch Ausfällen mit Ethanol im Verhältnis 1 : 0,85 isoliert und im Vakuum bei 50°C getrocknet.

30 Man erhält 139 g (entsprechend 88 % d. Th.) eines braunen, amorphen Pulvers mit einem Eisengehalt von 26,8 % Gew./Gew. (komplexometrisch ermittelt).

35 Molekulargewicht Mw 140 kDa

Beispiel 4

Eine Mischung aus 45 g Maltodextrin (6,6 Dextrose-Äquivalente, gravimetrisch bestimmt) und 45 g Maltodextrin (14,0 Dextrose-Äquivalente, gravimetrisch bestimmt) wird bei 25°C unter Rühren in 300 ml Wasser gelöst und durch Zugabe von 25 g Natriumhypochloritlösung (13 bis 16 Gew.-% aktives Chlor) und 0,6 g Natriumbromid bei pH 10 oxidiert.

10 Zu 352 g Eisen(III)-Chloridlösung (12 % Gew./Gew. Fe) werden unter Rühren (Flügelrührer) bei Raumtemperatur zunächst die oxidierte Maltodextrinlösung und dann 554 g Natriumcarbonatlösung (17,3 % Gew./Gew.) zugegeben.

15 Danach wird durch Zugabe von Natronlauge ein pH von 11 eingestellt, die Lösung wird auf 50°C erwärmt und 30 Minuten bei 50°C gehalten. Danach wird durch Zugabe von Salzsäure auf einen pH von 5 bis 6 angesäuert, die Lösung weitere 30 Minuten bei 50°C gehalten und danach auf 97 bis 98°C erhitzt und 30 Minuten bei dieser Temperatur gehalten. Nach Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur wird der pH-Wert durch Zusatz von Natronlauge auf 6 bis 7 eingestellt.

20 Die Lösung wird sodann über einen Sterilfilter filtriert und auf Sedimente geprüft. Danach wird der Komplex durch Ausfällen mit Ethanol im Verhältnis 1 : 0,85 isoliert und im Vakuum bei 50°C getrocknet.

25 Man erhält 143 g (entsprechend 90 % d. Th.) eines braunen, amorphen Pulvers mit einem Eisengehalt von 26,5 % Gew./Gew. (komplexometrisch ermittelt).

30 Molekulargewicht Mw 189 kDa

Beispiel 5

90 g Maltodextrin (14,0 Dextrose-Äquivalente, gravimetrisch bestimmt) wird bei 25°C unter Rühren in 300 ml Wasser gelöst und durch Zugabe 5 von 35 g Natriumhypochloritlösung (13 bis 16 Gew.-% aktives Chlor) und 0,6 g Natriumbromid bei pH 10 oxidiert.

Zu 352 g Eisen(III)-Chloridlösung (12 % Gew./Gew. Fe) werden unter Rühren (Flügelrührer) bei Raumtemperatur zunächst die oxidierte 10 Maltrinlösung und dann 554 g Natriumcarbonatlösung (17,3 % Gew./Gew.) zugegeben.

Danach wird durch Zugabe von Natronlauge ein pH von 11 eingestellt, die Lösung wird auf 50°C erwärmt und 30 Minuten bei 50°C gehalten. 15 Danach wird durch Zugabe von Salzsäure auf einen pH von 5 bis 6 angesäuert, die Lösung weitere 30 Minuten bei 50°C gehalten und danach auf 97 bis 98°C erhitzt und 30 Minuten bei dieser Temperatur gehalten. Nach Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur wird der pH-Wert durch Zusatz von Natronlauge auf 6 bis 7 eingestellt.

20 Die Lösung wird sodann über einen Sterilfilter filtriert und auf Sedimente geprüft. Danach wird der Komplex durch Ausfällen mit Ethanol im Verhältnis 1 : 0,85 isoliert und im Vakuum bei 50°C getrocknet.

25 Man erhält 131 g (entsprechend 93 % d. Th.) eines braunen, amorphen Pulvers mit einem Eisengehalt von 29,9 % Gew./Gew. (komplexometrisch ermittelt).

Molekulargewicht Mw 118 kDa

30

Beispiel 6

Eine Mischung aus 45 g Maltodextrin (5,4 Dextrose-Äquivalente, gravimetrisch bestimmt) und 45 g Maltodextrin (18,1 Dextrose-Äquivalente, gravimetrisch bestimmt) wird bei 25°C unter Rühren in 300

ml Wasser gelöst und durch Zugabe von 31 g Natriumhypochloritlösung (13 bis 16 Gew.-% aktives Chlor) und 0,7 g Natriumbromid bei pH 10 oxidiert.

- 5 Zu 352 g Eisen(III)-Chloridlösung (12 % Gew./Gew. Fe) werden unter Röhren (Flügelrührer) bei Raumtemperatur zunächst die oxidierte Maltinlösung und dann 554 g Natriumcarbonatlösung (17,3 % Gew./Gew.) zugegeben.
- 10 Danach wird durch Zugabe von Natronlauge ein pH von 11 eingestellt, die Lösung wird auf 50°C erwärmt und 30 Minuten bei 50°C gehalten. Danach wird durch Zugabe von Salzsäure auf einen pH von 5 bis 6 angesäuert, die Lösung weitere 30 Minuten bei 50°C gehalten und danach auf 97 bis 98°C erhitzt und 30 Minuten bei dieser Temperatur gehalten. Nach Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur wird der pH-Wert durch Zusatz von Natronlauge auf 6 bis 7 eingestellt.
- 15

Die Lösung wird sodann über einen Sterilfilter filtriert und auf Sedimente geprüft. Danach wird der Komplex durch Ausfällen mit Ethanol im Verhältnis 1 : 0,85 isoliert und im Vakuum bei 50°C getrocknet.

20 Man erhält 134 g (entsprechend 88 % d. Th.) eines braunen, amorphen Pulvers mit einem Eisengehalt von 27,9 % Gew./Gew. (komplexometrisch ermittelt).

25

Molekulargewicht Mw 178 kDa

Beispiel 7

- 30 100 g Maltodextrin (9,6 Dextrose-Äquivalente, gravimetrisch bestimmt) werden bei 25°C unter Röhren in 300 ml Wasser gelöst und durch Zugabe von 29 g Natriumhypochloritlösung (13 bis 16 Gew.-% aktives Chlor) und 0,7 g Natriumbromid bei pH 10 oxidiert.

Zu 352 g Eisen(III)-Chloridlösung (12 % Gew./Gew. Fe) werden unter Rühren (Flügelrührer) bei Raumtemperatur zunächst die oxidierte Maltrinlösung und dann 554 g Natriumcarbonatlösung (17,3 % Gew./Gew.) zugegeben.

5

Danach wird durch Zugabe von Natronlauge ein pH von 11 eingestellt, die Lösung wird auf 50°C erwärmt und 30 Minuten bei 50°C gehalten. Danach wird durch Zugabe von Salzsäure auf einen pH von 5 bis 6 angesäuert, die Lösung weitere 70 Minuten bei 50°C gehalten. Nach 10 Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur wird der pH-Wert durch Zusatz von Natronlauge auf 6 bis 7 eingestellt.

Die Lösung wird sodann über einen Sterilfilter filtriert und auf Sedimente geprüft. Danach wird der Komplex durch Ausfällen mit Ethanol im 15 Verhältnis 1 : 0,85 isoliert und im Vakuum bei 50°C getrocknet.

Man erhält 155 g (entsprechend 90 % d. Th.) eines braunen, amorphen Pulvers mit einem Eisengehalt von 24,5 % Gew./Gew. (komplexometrisch ermittelt).

20

Molekulargewicht Mw 137 kDa

Beispiel 8

25 126 g Maltodextrin (6,6 Dextrose-Äquivalente, gravimetrisch bestimmt) werden bei 25°C unter Rühren in 300 ml Wasser gelöst und durch Zugabe von 24 g Natriumhypochloritlösung (13 bis 16 Gew.-% aktives Chlor) und 0,7 g Natriumbromid bei pH 10 oxidiert.

30 Zu 352 g Eisen(III)-Chloridlösung (12 % Gew./Gew. Fe) werden unter Rühren (Flügelrührer) bei Raumtemperatur zunächst die oxidierte Maltrinlösung und dann 554 g Natriumcarbonatlösung (17,3 % Gew./Gew.) zugegeben.

Danach wird durch Zugabe von Natronlauge ein pH von 11 eingestellt, die Lösung wird auf 50°C erwärmt und 30 Minuten bei 50°C gehalten. Danach wird durch Zugabe von Salzsäure auf einen pH von 5 bis 6 angesäuert, die Lösung weitere 70 Minuten bei 50°C gehalten. Nach 5 Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur wird der pH-Wert durch Zusatz von Natronlauge auf 6 bis 7 eingestellt.

Die Lösung wird sodann über einen Sterilfilter filtriert und auf Sedimente geprüft. Danach wird der Komplex durch Ausfällen mit Ethanol im Verhältnis 1 : 0,85 isoliert und im Vakuum bei 50°C getrocknet.

10

Man erhält 171 g (entsprechend 86 % d. Th.) eines braunen, amorphen Pulvers mit einem Eisengehalt von 21,35 % Gew./Gew. (komplexometrisch ermittelt).

15 Molekulargewicht Mw 170 kDa

Vergleich

Im folgenden Vergleich werden die Eigenschaften von 20 erfindungsgemäßen Eisen-Kohlenhydrat-Komplexen einem handelsüblichen Eisen-Saccharose-Komplex gegenübergestellt. Es ist ersichtlich, dass ein erhöhter Eisengehalt möglich ist, eine Thermobehandlung bei höheren Temperaturen durchführbar ist und die Toxizität erfindungsgemäß verringert wird (LD_{50}).

25

	erfindungsgemäß	Eisenhydroxid/Saccharose-Komplex
Fe-Gehalt [%]	5,0	2,0
PH	5 – 7	10,5 – 11,0
Mw [kDa] ¹¹⁾	80 – 350	34 – 54
Thermobehandlung	121°C/15'	100°C/35'
LD_{50} i.v., w.m. [mg]	> 2000	> 200
Fe/kg Körpergew.]		

Patentansprüche:

5

1. Wasserlöslicher Eisen-Kohlenhydrat-Komplex, erhältlich aus einer wässrigen Eisen(III)-Salzlösung und einer wässrigen Lösung des Produktes der Oxidation von einem oder mehreren Maltodextrinen mit einer wässrigen Hypochloritlösung bei einem pH-Wert im alkalischen Bereich, 10 wobei beim Einsatz von einem Maltodextrin dessen Dextrose-Äquivalent bei 5 bis 20 und beim Einsatz eines Gemisches aus mehreren Maltodextrinen das Dextrose-Äquivalent des Gemisches bei 5 bis 20 und das Dextrose Äquivalent der am Gemisch beteiligten einzelnen Maltodextrine bei 2 bis 40 liegt.

15

2. Verfahren zur Herstellung eines Eisen-Kohlenhydrat-Komplexes nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein oder mehrere Maltodextrine in wässriger Lösung bei einem alkalischen pH-Wert mit einer wässrigen Hypochloritlösung oxidiert und die erhaltene Lösung mit 20 der wässrigen Lösung eines Eisen(III)-Salzes umsetzt, wobei beim Einsatz von einem Maltodextrin dessen Dextrose-Äquivalent bei 5 bis 20 und beim Einsatz eines Gemisches aus mehreren Maltodextrinen das Dextrose-Äquivalent des Gemisches bei 5 bis 20 und das Dextrose Äquivalent der am Gemisch beteiligten einzelnen Maltodextrine bei 2 bis 25 40 liegt.

30

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Oxidation des Maltodextrins bzw. der Maltodextrine in Gegenwart von Bromidionen durchgeführt wird.

4. Verfahren nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass als Eisen(III)-Salz Eisen(III)-Chlorid verwendet wird.

35

5. Verfahren nach Anspruch 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass oxidiertes Maltodextrin und Eisen(III)-Salz zu einer wässrigen Lösung

mit einem pH-Wert der so niedrig ist, dass keine Hydrolyse des Eisen(III)-Salzes auftritt gemischt werden, worauf der pH-Wert durch Zusatz von Base auf 5 bis 12 angehoben wird.

5 6. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung 15 Minuten bis zu mehreren Stunden bei einer Temperatur von 15°C bis zum Siedepunkt durchführt.

10 7. Arzneimittel, enthaltend die wässrige Lösung eines Eisen-Kohlenhydrat-Komplexes gemäß Anspruch 1 oder 2, oder erhalten gemäß einem der Ansprüche 3 bis 6.

15 8. Arzneimittel gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass es zur parenteralen oder oralen Verabreichung formuliert ist.

15

9. Verwendung der Eisen-Kohlenhydrat-Komplexe von Anspruch 1 oder erhalten gemäß einem der Ansprüche 2 bis 6, zur Behandlung, oder Prophylaxe von Eisenmangelzuständen.

20 10. Verwendung der Eisen-Kohlenhydrat-Komplexe von Anspruch 1 oder erhalten gemäß einem der Ansprüche 2 bis 6, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Prophylaxe von Eisenmangelzuständen.

25 11. Wasserlöslicher Eisen-Kohlenhydrat-Komplex gemäß Anspruch 1 für die Behandlung oder Prophylaxe von Eisenmangelzuständen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal Application No

PCT/EP 03/11596

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C08B31/18 C08B30/18 A61K33/26 A61K47/48 A61K31/295

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C08B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GB 1 111 929 A (BAYER AG) 1 May 1968 (1968-05-01) page 1, line 9 - line 19 page 1, line 35 -page 2, line 43 examples 1,6,7 --	1-11
A	DE 34 43 251 A (SCHERING AG) 28 May 1986 (1986-05-28) examples 2,4 --	1
A	FR 1 451 203 A (ROCADOR SA) 7 January 1966 (1966-01-07) the whole document --	1
A	US 3 821 192 A (JHAVERI C ET AL) 28 June 1974 (1974-06-28) the whole document --	1
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

14 January 2004

23/01/2004

Name and mailing address of the ISA
 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Mazet, J-F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/11596

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3 086 009 A (FRED ZUSCHEK ET AL) 16 April 1963 (1963-04-16) the whole document ---	1
A	WO 02 46241 A (CAKIC MILORAD ; ILIC LJUBOMIR (YU); NIKOLIC GORAN (YU); RISTIC SUZA) 13 June 2002 (2002-06-13) cited in the application ---	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/11596

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
GB 1111929	A	01-05-1968	BE DE FR NL	689779 A 1617463 A1 1501352 A 6616205 A	16-05-1967 08-04-1971 10-11-1967 22-05-1967
DE 3443251	A	28-05-1986	DE AT AU AU CA DE DK EP ES ES GR IE JP JP NO NZ PT US US US ZA	3443251 A1 56880 T 583070 B2 5022585 A 1252950 A1 3579899 D1 541785 A 0186616 A1 8703153 A1 8704352 A1 852815 A1 58324 B1 2740782 B2 61171434 A 854679 A , B, 214228 A 81498 A , B 2002136693 A1 5746999 A 2002064502 A1 8508973 A	28-05-1986 15-10-1990 20-04-1989 29-05-1986 18-04-1989 31-10-1990 24-05-1986 02-07-1986 16-04-1987 16-06-1987 21-03-1986 08-09-1993 15-04-1998 02-08-1986 26-05-1986 26-04-1990 01-12-1985 26-09-2002 05-05-1998 30-05-2002 30-07-1986
FR 1451203	A	07-01-1966	CH	423744 A	15-11-1966
US 3821192	A	28-06-1974	AU AU BE CA DE ES FR GB JP NL PH ZA	463243 B2 4575772 A 787662 A1 982121 A1 2240782 A1 405961 A1 2150794 A1 1377006 A 48028615 A 7211158 A 11363 A 7205556 A	17-07-1975 21-02-1974 18-12-1972 20-01-1976 01-03-1973 01-05-1976 13-04-1973 11-12-1974 16-04-1973 20-02-1973 02-11-1977 30-05-1973
US 3086009	A	16-04-1963	NONE		
WO 0246241	A	13-06-2002	AU EP WO	2028002 A 1363951 A2 0246241 A2	18-06-2002 26-11-2003 13-06-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/11596

A. Klassifizierung des Anmeldungsgegenstandes
 IPK 7 C08B31/18 C08B30/18 A61K33/26 A61K47/48 A61K31/295

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C08B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	GB 1 111 929 A (BAYER AG) 1. Mai 1968 (1968-05-01) Seite 1, Zeile 9 - Zeile 19 Seite 1, Zeile 35 -Seite 2, Zeile 43 Beispiele 1,6,7 ---	1-11
A	DE 34 43 251 A (SCHERING AG) 28. Mai 1986 (1986-05-28) Beispiele 2,4 ---	1
A	FR 1 451 203 A (ROCADOR SA) 7. Januar 1966 (1966-01-07) das ganze Dokument ---	1
A	US 3 821 192 A (JHAVERI C ET AL) 28. Juni 1974 (1974-06-28) das ganze Dokument ---	1
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

"G" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

14. Januar 2004

23/01/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Bevollmächtigter Bediensteter

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Mazet, J-F

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/11596

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 3 086 009 A (FRED ZUSCHEK ET AL) 16. April 1963 (1963-04-16) das ganze Dokument	1
A	WO 02 46241 A (CAKIC MILORAD ; ILIC LJUBOMIR (YU); NIKOLIC GORAN (YU); RISTIC SUZA) 13. Juni 2002 (2002-06-13) in der Anmeldung erwähnt	

republISHED w/ 3 inventors.

WIPO

PatentScope

Search

Contact

Home

Español · Français ·

Activities & Services

Home > Activities & Services > PatentScope > Patent Search



Home

About Patents

Patent Search

Content

Terms & Conditions

Glossary

Other Collections

PCT Resources

PCT Electronic Filing

Patent & Technical Information

Statistics

Law of Patents

Meetings

E-mail Updates

Contact

Related Links

International Patent Classification

Natural Language IPC Search

Standards & Documentation

[Printable version]

(WO/2004/037865) WATER-SOLUBLE IRON-CARBOHYDRATE COMPLEXES, PRODUCTION THEREOF, AND MEDICAMENTS CONTAINING SAID

Biblio. Data

Description

Claims

National Phase

Notices

Document

Latest bibliographic data on file with the International Bureau

Publication Number: WO/2004/037865

International Application No.: PCT/EP200

Publication Date: 06.05.2004

International Filing Date: 20.10.2003

Chapter 2 Demand Filed: 05.03.2004

Int. Class.: A61K 31/295 (2006.01), A61K 31/718 (2006.01), A61K 33/26 (2006.01), A47/48 (2006.01), C08B 30/18 (2006.01), C08B 31/18 (2006.01)

Applicants: VIFOR (INTERNATIONAL) AG [CH/CH]; Rechenstrasse 37, CH-9001 St. C GEISSE, Peter [CH/CH]; Marweesstrasse 8, CH-9014 St. Gallen (CH) (U. PHILIPP, Erik [DE/CH]; Grünstr. 8, CH-9303 Wittenbach (CH) (US Only) RICHLE, Walter [CH/CH]; Schwalbenstrasse 28, 9200 Gossau (CH) (US C

Inventors: GEISSE, Peter [CH/CH]; Marweesstrasse 8, CH-9014 St. Gallen (CH) (U. PHILIPP, Erik [DE/CH]; Grünstr. 8, CH-9303 Wittenbach (CH) (US Only) RICHLE, Walter [CH/CH]; Schwalbenstrasse 28, 9200 Gossau (CH) (US Only)

Agent: GILLE HRABAL STRUCK NEIDLEIN PROP ROOS; Brucknerstr. 20, 4059

Priority Data: 102 49 552.1 23.10.2002 DE

Title: (EN) WATER-SOLUBLE IRON-CARBOHYDRATE COMPLEXES, PRODUCTION THEREOF, AND MEDICAMENTS CONTAINING SAID COMPLEXES
(DE) WASSERLÖSLICHE EISEN-KOHLENHYDRAT-KOMPLEXE, DEREN HERSTELLUNG UND VERWENDUNG UND MEDICAMENTS DARAUS

Abstract: (EN) Disclosed is a water-soluble iron-carbohydrate complex obtained from a solution and an aqueous solution of the product obtained by oxidizing one or more aqueous hypochlorite solution at an alkaline pH value. The dextrose equivalent of the maltodextrin ranges from 5 to 20 if a single maltodextrin is used while the dextrose equivalent of the maltodextrins ranges from 5 to 20 and the dextrose equivalent of each individual component of the mixture ranges from 2 to 40 if a mixture of several maltodextrins is used. A method for the production of said complex and medicaments for the treatment and prevention of iron deficiency.

(DE) Wasserlöslicher Eisen-Kohlenhydrat-Komplex, erhältlich aus einer wässrigen und einer wässrigen Lösung des Produktes der Oxidation von einem oder mehreren wässrigen Hypochloritlösungen bei alkalischer pH-Wert, wobei beim Einsatz eines einzigen Maltodextrins das Dextrose-Äquivalent bei 5 bis 20 und beim Einsatz eines Gemisches der Maltodextrins bei 5 bis 20 und das Dextrose-Äquivalent des Gemisches bei 5 bis 20 und das Dextrose-Äquivalent der beteiligten einzelnen Maltodextrins bei 2 bis 40 liegt, Verfahren zu dessen Herstellung und Prophylaxe von Eisenmangelzuständen.

Designated States: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KC, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, African Regional Intellectual Property Org. (ARIPO) (GH, GM, KE, LS, MW, TZ, ZW)

Eurasian Patent Organization (EAPO) (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)
European Patent Office (EPO) (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI)

MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR)
African Intellectual Property Organization (OAPI) (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, G,
NE, SN, TD, TG).

Publication Language: German (DE)

Filing Language: German (DE)

[Terms of use](#)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/11596

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
GB 1111929	A	01-05-1968	BE DE FR NL	689779 A 1617463 A1 1501352 A 6616205 A	16-05-1967 08-04-1971 10-11-1967 22-05-1967
DE 3443251	A	28-05-1986	DE AT AU AU CA DE DK EP ES ES GR IE JP JP NO NZ PT US US US ZA	3443251 A1 56880 T 583070 B2 5022585 A 1252950 A1 3579899 D1 541785 A 0186616 A1 8703153 A1 8704352 A1 852815 A1 58324 B1 2740782 B2 61171434 A 854679 A ,B, 214228 A 81498 A ,B 2002136693 A1 5746999 A 2002064502 A1 8508973 A	28-05-1986 15-10-1990 20-04-1989 29-05-1986 18-04-1989 31-10-1990 24-05-1986 02-07-1986 16-04-1987 16-06-1987 21-03-1986 08-09-1993 15-04-1998 02-08-1986 26-05-1986 26-04-1990 01-12-1985 26-09-2002 05-05-1998 30-05-2002 30-07-1986
FR 1451203	A	07-01-1966	CH	423744 A	15-11-1966
US 3821192	A	28-06-1974	AU AU BE CA DE ES FR GB JP NL PH ZA	463243 B2 4575772 A 787662 A1 982121 A1 2240782 A1 405961 A1 2150794 A1 1377006 A 48028615 A 7211158 A 11363 A 7205556 A	17-07-1975 21-02-1974 18-12-1972 20-01-1976 01-03-1973 01-05-1976 13-04-1973 11-12-1974 16-04-1973 20-02-1973 02-11-1977 30-05-1973
US 3086009	A	16-04-1963	KEINE		
WO 0246241	A	13-06-2002	AU EP WO	2028002 A 1363951 A2 0246241 A2	18-06-2002 26-11-2003 13-06-2002

VIfor (International) AG

Aqueous iron carbohydrate complexes, their production and

medicaments containing them

The present invention concerns water-soluble iron carbohydrate complexes which are used for the treatment of iron deficiency anaemia, their preparation, medicaments containing them and their use for the prophylaxis or treatment of iron deficiency anaemia. The medicaments are especially useful for parenteral application.

Iron deficiency anaemia can be treated or prophylactically treated by the application of medicaments containing iron. In this respect the use of iron carbohydrate complexes is known. A water soluble iron (III) hydroxide sucrose complex is a frequently and successfully used preparation (Danielson, Salmonson, Derendorf, Geisser, Drug Res., Vol. 46: 615 – 621, 1996). It is also known in the art to use, for parenteral application, iron dextran complexes as well as complexes based on pullulans (WO 02/46241), which are difficult to obtain and have to be produced under pressure at high temperatures and involving hydrogenating steps. Other iron carbohydrate complexes are also known for oral application.

The problem to be solved by the present invention is to provide an iron preparation which is especially to be applied parenterally and which can easily be sterilized; the known parenterally applicable preparations on the basis of sucrose and dextran were only stable at temperatures up to 100 °C, which made sterilisation difficult. Further, the preparation to be provided by the invention shall have reduced toxicity and shall avoid dangerous anaphylactic shocks which can be induced by dextran. Also, the stability of the complexes of the preparation shall be high in order to enable a high applicable dosage and a high rate of application. Furthermore, the iron preparation is to be producible from easily obtainable starting products and without great effort.

In accordance with the present invention the problem can be solved by providing iron (III) carbohydrate complexes on the basis of the oxidation products of maltodextrins. Therefore, an object of the present invention

5 are water soluble iron carbohydrate complexes which are obtainable from an aqueous solution of an iron (III) salt and an aqueous solution of the oxidation product of one or more maltodextrins, using an aqueous hypochlorite solution at an alkaline pH-value of e.g. 8 to 12 where, when one maltodextrin is applied, its dextrose equivalent lies between 5 and
10 20, and when a mixture of several maltodextrins is applied, the dextrose equivalent of the mixture lies between 5 and 20 and the dextrose equivalent of each individual maltodextrin contained in the mixture lies between 2 and 40.

15 A further object of the present invention is a process for producing the iron carbohydrate complexes according to the invention wherein one or more maltodextrins are oxidized in an aqueous solution at an alkaline pH-value of e.g. 8 to 12 using an aqueous hypochlorite solution and reacting the obtained solution with an aqueous solution of an iron (III) salt where, when one maltodextrin is applied, its dextrose equivalent lies between 5 and 20, and when a mixture of several maltodextrins is applied, the dextrose equivalent of the mixture lies between 5 and 20 and the dextrose equivalent of each individual maltodextrin contained in the mixture lies between 2 and 40.

20

25

The usable maltodextrins are easily obtainable starting products, and they are commercially available.

In order to prepare the ligands of the complexes of the invention, the
30 maltodextrins are oxidized in an aqueous solution with a hypochlorite solution. Suitable examples are solutions of alkali hypochlorites such as a solution of sodium hypochlorite. Commercially available solutions can be used. The concentration of the hypochlorite solution is, e.g. at least 13 % by weight, preferably in the order of 13 to 16 % by weight, calculated as
35 active chlorine. Preferably the solutions are used in such an amount that

about 80 to 100 %, preferably about 90 % of one aldehyde group per molecule of maltodextrin is oxidized. In this manner, the reactivity caused by the glucose content of the maltodextrin molecules is lowered to 20% or less, preferably to 10% or less.

5

The oxidation is carried out in an alkaline solution, e.g. at a pH of 8 to 12, for example 9 to 11. As an example, oxidation can be carried out at temperatures in the order of 15 to 40 °C, preferably of 25 to 35 °C. The reaction times are, e.g. in the order of 10 minutes to 4 hours, e.g. 1 to 10 1.5 hours.

By this procedure the degree of depolymerisation of the starting maltodextrins is kept at a minimum. Only theoretically it is assumed that the oxidation occurs mainly at the terminal aldehyde group (acetal or 15 semiacetal group respectively) of the maltodextrin molecules.

It is also possible to catalyse the oxidation reaction of the maltodextrins. The addition of bromide ions is suitable, e.g. in the form of alkali bromides, for example sodium bromide. The added amount of bromide 20 is not critical. The amount is kept as low as possible in order to achieve an end product (Fe-complex) which can easily be purified. Catalytic amounts are sufficient. As stated above, the addition of bromide is possible, however, not necessary.

25 Further, it is also possible to use other oxidation systems, such as e.g. the known ternary oxidation system hypochlorite/alkali bromide/2,2,6,6,-tetramethylpiperidine-1-oxyl (TEMPO) for the oxidation of the maltodextrins. The process to oxidize maltodextrins catalytically with alkali bromides or with the ternary TEMPO system is described e.g. by 30 Thaburet et al in Carbohydrate Research 330 (2001) 21 – 29, which method can be used for the present invention.

In order to prepare the complexes of the invention the obtained oxidized maltodextrins are reacted with an iron (III) salt in an aqueous solution. In 35 order to do so, the oxidized maltodextrins can be isolated and

redissolved; however, it is also possible to use the obtained aqueous solutions of the oxidized maltodextrins directly for the further reaction with the aqueous iron (III) solutions.

- 5 Water soluble salts of inorganic or organic acids, or mixtures thereof, such as halides, e.g. chloride and bromide or sulfates can be used as iron (III) salts. It is preferred to use physiologically acceptable salts. It is especially preferred to use an aqueous solution of iron (III) chloride.
- 10 It has been found that the presence of chloride ions favours the formation of the complexes. The chloride ions can be used in the form of water soluble chlorides such as alkali metal chlorides, e.g. sodium chloride, potassium chloride or ammonium chloride. As stated, the iron (III) is preferably used in the form of the chloride.

15

For instance, the aqueous solution of the oxidized maltodextrin can be mixed with an aqueous solution of the iron (III) salt in order to carry out the reaction. Here, it is preferred to proceed in a manner so that during and immediately after mixing of the oxidized maltodextrin and the iron

- 20 (III) salt, the pH is strongly acid or so low that no hydrolysis of the iron (III) salt occurs, e.g. 2 or less, in order to avoid an undesired precipitation of iron hydroxides. In general, it is not necessary to add an acid, if iron (III) chloride is used, since aqueous solutions of iron (III) chloride can be sufficiently acid. Only after mixing, the pH is raised to values of e.g. in
- 25 the order of at least 5, for example up to 11, 12, 13 or 14. The pH is preferably raised slowly or gradually which, for example, can be achieved by first adding a weak base, for example, up to a pH of about 3, and then neutralizing further using a stronger base. Examples of weak bases are alkali - or alkaline earth - carbonates, bicarbonates, such as
- 30 sodium and potassium carbonate or bicarbonate, or ammonia.

Examples of strong bases are alkali - or alkaline earth - hydroxides such as sodium, potassium, calcium or magnesium hydroxide.

- 35 The reaction can be improved by heating. For example, temperatures in the order of 15 °C up to boiling point can be used. It is preferred to raise

the temperature gradually. Thus, for example, it is possible to heat to about 15 to 70 °C and then raise the temperature gradually up to boiling point.

5 The reaction times are, for example, in the order of 15 minutes up to several hours, e.g. 20 minutes to 4 hours, such as 25 to 70 minutes, e.g. 30 to 60 minutes.

10 The reaction can be carried out in a weakly acid range, for example, at a pH in the order of 5 to 6. However, it has been found, that it is useful, but not necessary, to raise the pH during the formation of the complexes to higher values of up to 11, 12, 13 or 14. In order to complete the reaction, the pH can be lowered then by addition of an acid, for example, to the order of 5 to 6. It is possible to use inorganic or organic acids or mixture thereof, especially hydrogen halide acids such as hydrogen chloride or aqueous hydrochloric acid respectively.

20 As stated above, the formation of the complexes is usually improved by heating. Thus, at the preferred embodiment of the invention, wherein the pH is raised during the reaction to ranges of at least 5 and above up to 11 or 14, it is, for instance, possible to work at first at lower temperatures in the order of 15 to 70 °C, such as 40 to 60 °C, e.g. about 50 °C, whereafter the pH is reduced to values in the order of at least 5 and the temperature is gradually raised over 50 °C up to boiling point.

25

The reaction times are in the order of 15 minutes up to several hours and they can vary depending on the reaction temperature. If the process is carried out with an intermediate pH of more than 5, it is, for example, possible to work 15 to 70 minutes, e.g. 30 to 60 minutes, at the enhanced pH, for example at temperatures of up to 70 °C, whereafter the pH is lowered to a range in the order of at least 5 and the reaction is carried out for a further 15 to 70 minutes, e.g. 30 to 60 minutes, at temperatures e.g. up to 70 °C, and optionally a further 15 to 70 minutes, e.g. 30 to 60 minutes, at higher temperatures up to boiling point.

35

After the reaction the obtained solution can be cooled to e.g. room temperature and can optionally be diluted and optionally be filtered. After cooling, the pH can be adjusted to the neutral point or a little below, for example, to values of 5 to 7, by the addition of an acid or 5 base. It is possible to use e.g. the acids and bases which have been mentioned for carrying out the reaction. The solutions obtained are purified and can directly be used for the production of medicaments. However, it is also possible to isolate the iron (III) complexes from the 10 solution e.g. by precipitation with an alcohol such as an alkanol, for example, ethanol. Isolation can also be effected by spray-drying. Purification can take place in the usual way, especially in order to remove salts. This can, for example, be carried out by reverse osmosis. It is, for example, possible to carry out the reverse osmosis before spray-drying or before a direct application in medicaments.

15 The iron content of the obtained iron (III) carbohydrate complexes is, for example, 10 to 40 % weight/weight, especially, 20 to 35 % weight/weight. They can easily be dissolved in water. It is possible to prepare neutral aqueous solutions which, e.g. have an iron content of 1 20 % weight/vol. to 20 % weight/vol. Such solutions can be sterilised thermically. The weight average molecular weight mw of the obtained complexes, is, for example, 80 kDa to 400 kDa, preferably 80 kDa to 350 kDa, especially preferred up to 300 kDa (measured by gel permeation chromatography, e.g. as described by Geisser et al, in Arzneim. 25 Forsch/Drug Res. 42(II), 12, 1439-1452 (1992), paragraph 2.2.5).

As stated above, it is possible to provide aqueous solutions from the complexes of the invention. These solutions are especially useful for parenteral application. However, it is also possible to apply them orally or topically. Contrary to the known parenterally applicable iron 30 preparations they can be sterilized at high temperatures, e.g. at 121 °C and above, at short contact times of, e.g. 15 minutes, by acquiring $F_0 \geq 15$. The contact times are correspondingly shorter at higher temperatures. Preparations hitherto known had to be sterilely filtrated 35 and mixed with preservatives, such as benzyl alcohol or phenol. Such

additives are not necessary in the invention. Hence, it is possible to fill the solutions of the complexes, for example, into ampoules. It is, for example, possible, to fill solutions having a content of 1 to 20 % by weight, e.g. 5 % by weight, into vessels such as ampoules or phials of 5 e.g. 2 to 100 ml, e.g., up to 50 ml. The preparation of the parenterally applicable solutions can be carried out as known in the art, optionally using additives which are normally used for parenteral solutions. The solutions can be formulated in such a way that they can be administered by injection or in the form of an infusion, e.g., in brine solution. For the 10 oral or topical application it is possible to formulate preparations with usual excipients and additives.

Thus, a further object of the invention are aqueous medicaments which are especially useful for the parenteral, intravenous but also 15 intramuscular application as well as for the oral or topical application; they are especially useful for the treatment of iron deficiency anaemia. A further object of the invention is also the use of the iron (III) carbohydrate complexes according to the invention for the treatment and prophylaxis of iron deficiency anaemia or the production of 20 medicaments especially for the parenteral treatment iron deficiency anaemia. The medicaments can be used in human and veterinary medicine.

The advantages which are achieved with the iron (III) carbohydrate 25 complexes of the invention are the above-mentioned high sterilisation temperatures as well as the low toxicity and the reduced danger of anaphylactic shock. The toxicity of the complexes according to the invention is very low. The LD₅₀ lies at over 2000 mg Fe/kg, compared to the LD₅₀ of the known pullulan complexes, which lies at 1400 mg Fe/kg. 30 In view of the high stability of the complexes of the invention, it is possible to enhance the rates of application as well as the dosages. Thus, it is possible to apply the medicaments of the invention parenterally in the form of a single dose. Such a single dose is, for example, 500 to 1000 mg iron; it can be applied, for example, during 35 the course of one hour. A further advantage lies in the high degree of

availability of the maltodextrins used as starting products, which are, e.g., commercially available additives in the food processing industry.

In the present description, as well as in the following examples, the 5 dextrose equivalents are measured gravimetrically. In order to do so, the maltodextrins are reacted in a boiling aqueous solution with Fehling's solution. The reaction is carried out quantitatively, i.e. until the Fehling's solution is no longer discoloured. The precipitated copper (I) oxide is dried at 105°C until a constant weight is achieved and measured 10 gravimetrically. The glucose content (dextrose equivalent) is calculated from the obtained results as % weight/weight of the maltodextrin dry substance. It is, for example, possible to use the following solutions: 25 ml Fehling's solution I, mixed with 25 ml Fehling's solution II; 10 ml aqueous maltodextrin solution (10 % mol/vol) (Fehling's solution I: 34.6 g 15 copper (II) sulfate dissolved in 500 ml water; Fehling's solution II: 173 g potassium sodium tartrate and 50 g sodium hydroxide dissolved in 400 ml water).

Example 1

20 100 g maltodextrin (9.6 dextrose equivalent measured gravimetrically) are dissolved by stirring in 300 ml water at 25 °C and oxidized by addition of 30 g sodium hypochlorite solution (13 to 16 weight percent active chlorine) at pH 10.

25 At first, the oxidized maltodextrin solution and then 554 g sodium carbonate solution (17.3 % weight/weight) are added at room temperature to 352 g of a stirred iron (III) chloride solution (12 % weight by weight Fe).

30 Then, the pH is adjusted to 11 by addition of sodium hydroxide and the solution is heated to 50 °C and kept at 50 °C for 30 minutes. Then, acidification to a pH of 5 to 6 is effected by addition of hydrochloric acid, the solution is kept at 50 °C for a further 30 minutes and then 35 heated to 97 - 98 °C and the temperature is kept for 30 minutes at this

range. After cooling the solution to room temperature, the pH is adjusted to 6 - 7 by the addition of sodium hydroxide.

5 The solution is then filtered through a sterilisation filter and then
examined for sediments. Thereafter, the complex is isolated by
precipitation with ethanol in a range of 1 : 0.85 and then dried in
vacuum at 50 °C.

10 The yield is 125 g (corresponding to 87 % of the theoretical value) of a
brown amorphic powder having an iron content of 29.3 % weight/weight
(measured complexometrically).

Molecular weight mw 271 kDa.

15 **Example 2**

200 g maltodextrin (9.6 dextrose equivalent measured gravimetrically)
are dissolved by stirring in 300 ml water at 25 °C and oxidized by
addition of 30 g sodium hypochlorite solution (13 to 16 weight percent
20 active chlorine) at pH 10.

At first the oxidized maltodextrin solution and then 554 g sodium
carbonate solution (17.3 % weight/weight) are added at room
temperature to 352 g of a stirred iron (III) chloride solution (12 % weight
25 by weight Fe).

Then the pH is adjusted to 11 by addition of sodium hydroxide and the
solution is heated to 50 °C and kept for 30 minutes at 50 °C. Then,
acidification to a pH of 5 to 6 is effected by addition of hydrochloric
30 acid, the solution is kept at 50 °C for a further 30 minutes and then
heated to 97 - 98 °C and the temperature is kept for 30 minutes at this
range. After cooling the solution to room temperature the pH is adjusted
to 6 - 7 by the addition of sodium hydroxide.

The solution is then filtered through a sterilisation filter and then examined for sediments. Thereafter, the complex is isolated by precipitation with ethanol in a range of 1 : 0.85 and then dried in vacuum at 50 °C.

5

The yield is 123 g (corresponding to 65 % of the theoretical value) of a brown amorphic powder having an iron content of 22.5 % weight/weight (measured complexometrically).

10 Molecular weight mw 141 kDa.

Example 3

100 g maltodextrin (9.6 dextrose equivalent measured gravimetrically)
15 are dissolved by stirring in 300 ml water at 25 °C and oxidized by addition of 30 g sodium hypochlorite solution (13 to 16 weight percent active chlorine) and 0.7 g sodium bromide at pH 10.

At first the oxidized maltodextrin solution and then 554 g sodium
20 carbonate solution (17.3 % weight/weight) are added at room temperature to 352 g of a stirred iron (III) chloride solution (12 % weight by weight Fe).

Then the pH is adjusted to 6.5 by addition of sodium hydroxide and the
25 solution is heated to 50 °C and kept for 60 minutes at 50 °C. Then, acidification to a pH of 5 to 6 is effected by addition of hydrochloric acid, the solution is kept at 50 °C for a further 30 minutes and then heated to 97 - 98 °C and the temperature is kept for 30 minutes at this range. After cooling the solution to room temperature the pH is adjusted
30 to 6 - 7 by the addition of sodium hydroxide.

The solution is then filtered through a sterilisation filter and then examined for sediments. Thereafter, the complex is isolated by precipitation with ethanol in a range of 1 : 0.85 and then dried in
35 vacuum at 50 °C.

The yield is 139 g (corresponding to 88 % of the theoretical value) of a brown amorphic powder having an iron content of 26.8 % weight/weight (measured complexometrically).

5

Molecular weight mw 140 kDa.

Example 4

10 A mixture of 45 g maltodextrin (6.6 dextrose equivalent measured gravimetrically) and 45 g maltodextrin (14.0 dextrose equivalent measured gravimetrically) is dissolved by stirring in 300 ml water at 25 °C and oxidized by addition of 25 g sodium hypochlorite solution (13 to 16 weight percent active chlorine) and 0.6 g sodium bromide at pH 10.

15

At first the oxidized maltodextrin solution and then 554 g sodium carbonate solution (17.3 % weight/weight) are added at room temperature to 352 g of a stirred iron (III) chloride solution (12 % weight by weight Fe).

20

Then the pH is adjusted to 11 by addition of sodium hydroxide and the solution is heated to 50 °C and kept for 30 minutes at 50 °C. Then, acidification to a pH of 5 to 6 is effected by addition of hydrochloric acid, the solution is kept at 50 °C for a further 30 minutes and then

25 heated to 97 - 98 °C and the temperature is kept for 30 minutes at this range. After cooling the solution to room temperature the pH is adjusted to 6 - 7 by the addition of sodium hydroxide.

30 The solution is then filtered through a sterilisation filter and then examined for sediments. Thereafter, the complex is isolated by precipitation with ethanol in a range of 1 : 0.85 and then dried in vacuum at 50 °C.

The yield is 143 g (corresponding to 90 % of the theoretical value) of a brown amorphic powder having an iron content of 26.5 % weight/weight (measured complexometrically).

5 Molecular weight mw 189 kDa.

Example 5

10 90 g maltodextrin (14.0 dextrose equivalent measured gravimetrically) are dissolved by stirring in 300 ml water at 25 °C and oxidized by addition of 35 g sodium hypochlorite solution (13 to 16 weight percent active chlorine) and 0.6 g sodium bromide at pH 10.

15 At first, the oxidized maltodextrin solution and then 554 g sodium carbonate solution (17.3 % weight/weight) are added at room temperature to 352 g of a stirred iron (III) chloride solution (12 % weight by weight Fe).

20 Then the pH is adjusted to 11 by addition of sodium hydroxide and the solution is heated to 50 °C and kept for 30 minutes at 50 °C. Then, acidification to a pH of 5 to 6 is effected by addition of hydrochloric acid, the solution is kept at 50 °C for a further 30 minutes and then heated to 97 - 98 °C and the temperature is kept for 30 minutes at this

25 range. After cooling the solution to room temperature the pH is adjusted to 6 - 7 by the addition of sodium hydroxide.

30 The solution is then filtered through a sterilisation filter and then examined for sediments. Thereafter, the complex is isolated by precipitation with ethanol in a range of 1 : 0.85 and then dried in vacuum at 50 °C.

35 The yield is 131 g (corresponding to 93 % of the theoretical value) of a brown amorphic powder having an iron content of 29.9 % weight/weight (measured complexometrically).

Molecular weight mw 118 kDa.

Example 6

5

A mixture of 45 g maltodextrin (5.4 dextrose equivalent measured gravimetrically) and 45 g maltodextrin (18.1 dextrose equivalent measured gravimetrically) is dissolved by stirring in 300 ml water at 25 °C and oxidized by addition of 31 g sodium hypochlorite solution (13 to 16
10 weight percent active chlorine) and 0.7 g sodium bromide at pH 10.

At first the oxidized maltodextrin solution and then 554 g sodium carbonate solution (17.3 % weight/weight) are added at room temperature to 352 g of a stirred iron (III) chloride solution (12 % weight
15 by weight Fe).

Then the pH is adjusted to 11 by addition of sodium hydroxide and the solution is heated to 50 °C and kept for 30 minutes at 50 °C Then, acidification to a pH of 5 to 6 is effected by addition of hydrochloric acid, the solution is kept at 50 °C for a further 30 minutes and then
20 heated to 97 - 98 °C and the temperature is kept for 30 minutes at this range. After cooling the solution to room temperature the pH is adjusted to 6 - 7 by the addition of sodium hydroxide.

25 The solution is then filtered through a sterilisation filter and then examined for sediments. Thereafter, the complex is isolated by precipitation with ethanol in a range of 1 : 0.85 and then dried in vacuum at 50 °C.

30 The yield is 134 g (corresponding to 88 % of the theoretical value) of a brown amorphic powder having an iron content of 27.9 % weight/weight (measured complexometrically).

Molecular weight mw 178 kDa.

Example 7

100 g maltodextrin (9.6 dextrose equivalent measured gravimetrically) are dissolved by stirring in 300 ml water at 25 °C and oxidized by

5 addition of 29 g sodium hypochlorite solution (13 to 16 weight percent active chlorine) and 0.7 g sodium bromide at pH 10.

At first the oxidized maltodextrin solution and then 554 g sodium carbonate solution (17.3 % weight/weight) are added at room

10 temperature to 352 g of a stirred iron (III) chloride solution (12 % weight by weight Fe).

Then the pH is adjusted to 11 by addition of sodium hydroxide and the solution is heated to 50 °C and kept for 30 minutes at 50 °C. Then,

15 acidification to a pH of 5 to 6 is effected by addition of hydrochloric acid, the solution is kept at 50 °C for a further 70 minutes. After cooling the solution to room temperature the pH is adjusted to 6 - 7 by the addition of sodium hydroxide.

20 The solution is then filtered through a sterilisation filter and then examined for sediments. Thereafter, the complex is isolated by precipitation with ethanol in a range of 1 : 0.85 and then dried in vacuum at 50 °C.

25 The yield is 155 g (corresponding to 90 % of the theoretical value) of a brown amorphic powder having an iron content of 24.5 % weight/weight (measured complexometrically).

Molecular weight mw 137 kDa.

30

Example 8

126 g maltodextrin (6.6 dextrose equivalent measured gravimetrically) are dissolved by stirring in 300 ml water at 25 °C and oxidized by

addition of 24 g sodium hypochlorite solution (13 to 16 weight percent active chlorine) and 0.7 g sodium bromide at pH 10.

At first the oxidized maltodextrin solution and then 554 g sodium carbonate solution (17.3 % weight/weight) are added at room temperature to 352 g of a stirred iron (III) chloride solution (12 % weight by weight Fe).

Then the pH is adjusted to 11 by addition of sodium hydroxide and the solution is heated to 50 °C and kept for 30 minutes at 50 °C. Then, acidification to a pH of 5 to 6 is effected by addition of hydrochloric acid, the solution is kept at 50 °C for a further 70 minutes. After cooling the solution to room temperature the pH is adjusted to 6 - 7 by the addition of sodium hydroxide.

15

The solution is then filtered through a sterilisation filter and then examined for sediments. Thereafter, the complex is isolated by precipitation with ethanol in a range of 1 : 0.85 and then dried in vacuum at 50 °C.

20

The yield is 171 g (corresponding to 86 % of the theoretical value) of a brown amorphic powder having an iron content of 21.35 % weight/weight (measured complexometrically).

25 Molecular weight mw 170 kDa.

Comparative test

In the following the characteristics of the iron carbohydrate complexes are compared with a commercially available iron sucrose complex. It can be seen that the iron content can be enhanced, the thermal treatment can be carried out at higher temperatures and the toxicity (LD₅₀) can be lowered in accordance with the invention.

	According to the Invention	Iron hydroxide/sucrose complex
Fe content [%]	5.0	2.0
pH	5 - 7	10.5 - 11.0
mw [kDa] ¹⁾	80 - 350	34 - 54
Thermal treatment	121 °C/15'	100 °C/35'
LD ₅₀ i.v., w.m. [mg Fe/kg body weight]	> 2000	> 200

Vifor (International) AG

Claims

5

1. Water soluble iron carbohydrate complex obtainable from an aqueous solution of iron (III) salt and an aqueous solution of the oxidation product of one or more maltodextrins using an aqueous hypochlorite solution at a pH-value within the alkaline range, where, when one maltodextrin is applied, its dextrose equivalent lies between 5 and 20, and when a mixture of several maltodextrins is applied, the dextrose equivalent of the mixture lies between 5 and 20 and the dextrose equivalent of each individual maltodextrin contained in the mixture lies between 2 and 40.

10

2. A process for producing an iron carbohydrate complex according to claim 1, wherein one or more maltodextrins are oxidized in an aqueous solution at an alkaline pH-value using an aqueous hypochlorite solution and the obtained solution is reacted with an aqueous solution of an iron (III) salt, where, when one maltodextrin is applied, its dextrose equivalent lies between 5 and 20, and when a mixture of several maltodextrins is applied, the dextrose equivalent of the mixture lies between 5 and 20 and the dextrose equivalent of each individual maltodextrin contained in the mixture lies between 2 and 40.

20

25

3. A process according to claim 2, characterized in that the oxidation of the maltodextrin or the maltodextrins is carried out in the presence of bromide ions.

25

30

4. A process according to claim 2 or 3, characterized in that the iron (III) chloride is used as the iron (III) salt.

35

5. A process according to claims 2, 3 or 4, characterized in that the oxidized maltodextrin and the iron (III) salt are mixed to form an aqueous solution having a pH-value so low that no hydrolysis of the iron (III) salt occurs, whereafter the pH is raised to 5 to 12 by the

addition of a base.

6. A process according to any of claims 3 to 5, characterized in that the reaction is carried out at a temperature of 15 °C up to boiling point for 1-5 minutes up to several hours.
7. A medicament containing an aqueous solution of an iron carbohydrate complex according to claim 1 or 2 or obtained in accordance with any of claims 3 to 6.
8. A medicament according to claim 7 formulated for parenteral or oral application.
9. Use of the iron carbohydrate complexes according to claim 1, or obtained in accordance with any of claims 2 to 6, for the therapy or prophylaxis of iron deficiency.
10. Use of the iron carbohydrate complexes according to claim 1, or obtained in accordance with any of claims 2 to 6, for the production of a medicament for therapy or prophylaxis of iron deficiency.
11. Water-soluble iron carbohydrate complex according to claim 1 for therapy or prophylaxis of iron deficiency.

25

30

35

Abstract

Water soluble iron carbohydrate complex obtainable from an aqueous
5 solution of iron(III) salt and an aqueous solution of the oxidation product
of one or more maltodextrins using an aqueous hypochlorite solution at
a pH-value within the alkaline range, where, when one maltodextrin is
applied, its dextrose equivalent lies between 5 and 20, and when a
mixture of several maltodextrins is applied, the dextrose equivalent of the
10 mixture lies between 5 and 20 and the dextrose equivalent of each
individual maltodextrin contained in the mixture lies between 2 and 40,
process for its production and medicament for the treatment and
prophylaxis of iron deficiency conditions.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.